

《药品注册管理办法》政策解读

发布时间：2020-03-31

一、《办法》修订的背景是什么？

药品与人民群众健康息息相关，党中央、国务院高度重视。2015年以来，先后印发《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号，以下简称44号文件）、《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号，以下简称42号文件）等重要文件，部署推进药品上市许可持有人制度试点、药物临床试验默示许可、关联审评审批、优先审评审批等一系列改革举措。2019年6月和8月，全国人大常委会先后审议通过《疫苗管理法》和新修订的《药品管理法》，于12月1日起施行。两部法律全面实施药品上市许可持有人制度，建立药物临床试验默示许可、附条件批准、优先审评审批、上市后变更分类管理等一系列管理制度，并要求完善药品审评审批工作制度，优化审评审批流程，提高审评审批效率。现行《办法》颁布于2007年，在保证药品的安全、有效和质量可控以及规范药品注册行为等方面发挥了重要作用，但已不适应新制修订法律、药品审评审批制度改革的要求以及科学进步和医药行业快速发展的需要，有必要进行全面修订。

二、《办法》修订的思路是什么？

这次修订《办法》，坚持贯彻新制修订法律要求，吸纳药品审评审批制度改革成果围绕明确药品注册管理工作的基本要求，对药品注册的基本制度、基本原则、基本程序和各方主要责任义务等作出规定，突出《办法》的管理属性。考虑到药品注册管理中的具体技术要求将结合技术发展不断调整完善，在规章中不宜作具体规定，后续将以配套文件、技术指导原则等形式发布，更好地体现药品研发的科学规律。

三、如何加强全生命周期管理？

这次修订《办法》，在药品监管理念方面创新，引入药品全生命周期管理理念，系统进行设计，加强从药品研制上市、上市后管理到药品注册证书注销等各环节全过程、全链条的监管制度：一是增加GLP机构、GCP机构监督检查相关内容，强化省级药品监督管理部门的日常监管事权，充分发挥省级药品监督管理部门监管作用，保障GLP、GCP持续合规和工作质量。二是明确附条件批准药品上市后必须完成相应工作的时限要求，对未按时限要求完成的，明确相应处理措施，直至撤销药品注册证书。三是增设药品上市后变更和再注册一章，充分体现新修订《药品管理法》的要求，强化药品上市后研究和变更管理相关要求，要求持有人主动开展药品上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证，加强对已上市药品的持续管理，明确药品上市后变更分类及申报、备案和报告途径，体现药品全生命周期管理。四是采用信息化手段强化药品注册管理，建立药品品种档案，为实现药品全生命周期的日常监管和各监管环节信息无缝衔接奠定基础。增加对GLP机构、GCP机构的监管以及药品安全信用档案的相关要求。增加信息公开内容，公开审评结论和依据，接受社会监督，促进社会共治；将药品说明书列为信息公开内容并适时更新，为公众查询使用提供方便。五是根据规章权限，对法律规定应予以处罚情形予以适当细化，强化对监管人员的责任追究，严厉打击研制环节数据造假等违法违规行为，营造鼓励创新的良好环境。六是药品上市许可申请人（持有人）的质量管理、风险防控和责任赔偿等能力的建立和完善，贯穿于药品全生命周期各环节，药品注册环节综合体现在其对药品的非临床研究、临床试验、药品试制和生产、上市前检查核查、上市后研究、不良反应报告与处理以及药品生产和上市许可等符合相应的管理规范、标准和要求；申请人（持有人）应当持续加强对药品全生命周期的管理，并依法承担主体责任。

四、如何贯彻“放管服”改革要求？

这次修订《办法》，按照国务院简政放权和“放管服”要求，创新药品注册管理方式：一是建立关联审评审批制度，根据新修订《药品管理法》规定，化学原料药按照药品管理，实行审批准入制度。化学原料药生产企业应当按照《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019年第56号）的要求在“原辅包登记平台”进行登记，并按照有关登记要求提交技术资料，明确生产场地地址等信息。药品制剂申请人自行生产化学原料药的，由药品制剂申请人在“原

辅包登记平台”登记，在提出药品制剂注册申请时与其进行关联；选择其他化学原料药生产企业的，由化学原料药生产企业在“原辅包登记平台”登记，药品制剂申请人在提出药品制剂注册申请时与其进行关联。取消辅料及直接接触药品的包装材料和容器的单独审评审批事项，在审批制剂时一并审评，减少审批事项，提高审评审批效率的同时，更加突出药品制剂持有人对辅料及直接接触药品的包装材料和容器的管理责任和主体地位。二是药物临床试验审批实施默示许可制度，生物等效性试验由原来的许可制度改为备案制度。三是对药品变更实行分类管理，中等程度变更由省级药品监督管理部门实施备案管理，微小程度变更实施企业年度报告管理，同时也进一步明确了场地变更和工艺变更的管理职责。四是依据产品创新程度和风险特点，实行基于风险的审评、核查和检验模式，明确必须进行药品注册现场核查的情形，允许同步进行药品注册现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查，提高审评审批工作效率。五是科学设置药品注册检验流程，将药品注册检验调整为可于受理前启动，申请人可以选择在申请人或者生产企业所在地药品检验机构进行检验。六是强化事中事后监管，强调研制行为持续合规，严格上市后研究管理要求，加强信息公开和社会监督，强化药品全生命周期管理。

五、如何持续推进药品审评审批制度改革？

这次修订《办法》，既体现、固化药品领域改革的成果，又将引领、推动改革持续、全面深化：一是固化药品审评审批制度改革成果。坚决落实党中央、国务院改革部署和新制修订法律精神，巩固42号文件、44号文件部署的改革成果。实践证明行之有效的改革措施，及时在部门规章中体现，能够为审评审批制度改革提供强有力的保障。二是持续推进审评审批制度改革。按照《办法》修订的总体思路，《办法》正文做原则性表述，为将来的继续深化改革留有空间。根据新修订《办法》，国家局将持续推进审评审批制度改革，优化审评审批流程，提高审评审批效率，建立以审评为主导，检验、核查、监测与评价等为支撑的药品注册管理体系。

六、引入了哪些新的理念和制度？

这次修订《办法》，与2007版《办法》相比，引入了许多新的理念和制度设计：一是固化了近些年药品审评审批制度改革推出的新的改革举措，将药品监管中一些比较核心的新制度在新修订《办法》中体现。比如药品上市许可持有人制度、药物临床试验默示许可、优先审评审批、原辅包和制剂关联审评审批、沟通交流、专家咨询等新制度。二是进一步优化审评审批程序。比如药品注册检验可以在受理前启动、药品注册现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查同步实施等新理念。

七、有哪些鼓励药物研制和创新的新举措？

创新是推动药品高质量发展的力量源泉。这次修订《办法》，充实了鼓励药物研制和创新的内容，以提高药品可及性：一是结合我国医药产业发展和临床治疗需求实际，参考国际经验，增设药品加快上市注册程序一章，设立突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批、特别审批四个加快通道，并明确每个通道的纳入范围、程序、支持政策等要求。二是将《药品管理法》《疫苗管理法》及国务院文件中列明的临床急需的短缺药、儿童用药、罕见病用药、重大传染病用药、疾病防控急需疫苗和创新疫苗等均明确纳入加快上市注册范围。

八、如何体现药物研制和注册规律？

这次修订《办法》，更加注重药物研制和注册管理的科学规律：一是将沟通交流制度纳入药品注册管理的基本制度。良好的沟通交流是提高审评审批质量和效率的基础。一方面，申请人在药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段，可就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流；另一方面，药品注册过程中，药品审评中心等专业技术机构可以根据工作需要组织与申请人进行沟通交流。二是建立了符合药物临床试验特点的管理制度。比如对药物临床试验实施默示许可，生物等效性试验实施备案；从对受试者安全的保护角度，明确了药物临床试验期间变更的管理和申报路径等。三是建立了更加符合药物研制和监管实践的上市许可和上市后变更管理制度。药品上市许可有完整路径、直接申报上市路径和非处方药路径，优化了申报和审批程序。药品上市后变更按照审批、备案和报告事项进行分类管理。

九、如何鼓励中药传承和创新？

支持中药传承和创新，一直是药品监管工作的重要内容。为突出中药优势，充分考虑中药特点，这次修订《办法》明确国家鼓励运用现代科学技术和传统研究方法研制中药，建立和完善中药特点的注册分类和技术评价体系，促进中药传承创新，同时注重对中药资源的保护，促进资源可持续利用。后续将制定中药注册管理的专门规定，更好地促进中药产业高质量发展。

十、药物临床试验管理进行了哪些优化和强化？

这次修订《办法》，对药物临床试验的许可备案以及药物临床试验过程的管理进行细化和优化：一是药物临床试验申请自受理之日起六十日内决定是否同意开展，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。申请人拟开展生物等效性试验的，在完成生物等效性试验备案后，按照备案的方案开展相关研究工作。二是强化了药物临床试验的过程管理。在药物临床试验期间，申办者应当定期提交研发期间安全性更新报告、报告药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息。根据安全性风险严重程度，可以要求申办者采取调整药物临床试验方案、知情同意书、研究者手册等加强风险控制措施，必要时可以要求申办者暂停或者终止药物临床试验。三是新增了药物临床试验变更的路径。药物临床试验期间发生的变更，根据对受试者安全的影响进行相应的申报或者报告。四是明确了药物临床试验实施的标准。明确了药物临床试验申请自获准之日起，三年内未有受试者签署知情同意书的，该药物临床试验许可可自行失效。提出了药物临床试验登记的要求。五是在法律责任中增加了未按规定开展药物临床试验情况的相应罚则。

十一、药品上市许可路径进行了哪些优化？

《办法》明确了三种申请药品上市许可的路径：一是完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证后完整的申报路径。二是经申请人评估无需或不能开展药物临床试验，符合豁免药物临床试验条件的，申请人可以直接提出药品上市许可申请的路径。三是非处方药可以直接提出上市许可申请的路径。

十二、药品注册核查程序进行了哪些优化？

这次修订《办法》，对药品注册现场核查进行了优化：一是优化了药品注册现场核查模式。不再实施“逢审必查”的核查模式，对于药品注册研制现场核查，根据药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等，基于风险决定是否开展；对于药品注册生产现场核查，根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素，基于风险决定是否开展。二是做好药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查的衔接，需要上市前药品生产质量管理规范检查的，由药品核查中心协调相关省级药品监督管理部门与药品注册生产现场核查同步实施，加快了药品上市进程，与药品上市后监管进行有机衔接。三是明确了药品注册核查的定位，药品注册核查不是全体系的药品生产质量管理规范检查，其主要目的是核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等。

十三、药品注册检验程序进行了哪些优化？

这次修订《办法》，对药品注册检验程序进行了优化：申请人可以在完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，可以在药品注册申请受理前提出药品注册检验，在药品注册申请受理前未提出药品注册检验的，由药品审评中心在受理后四十日内启动。药品检验机构原则上应当在审评时限届满四十日前，将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。在要求不减少、标准不降低的前提下，根据产品研发的实际进展，科学合理地设置、优化注册流程，缩短上市注册审评审批总时限。

十四、药品变更管理做了哪些优化？

这次修订《办法》，根据药物研制规律，对现有的药品上市后变更程序和要求进行优化，并且进一步明确药物临床试验期间变更和药品上市许可审评期间变更的路径：一是明确药物临床试验期间变更的程序和要求。对于临床试验期间变更的管理，尊重药物研制规律，增加了对药物临床试验期间变更要求和程序，根据对受试者安全的影响程度采取申报变更或报告的方式进行管理。二是明确了上市审评期间的变更管理原则。上市许可审评期间，发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变

更的，申请人应当撤回原注册申请，补充研究后重新申报；不涉及技术内容的变更，应当及时告知药品审评中心并提交相关证明性材料。三是对于上市后变更的管理，在原《办法》规定需要报补充申请和备案的基础上，增加了年度报告的途径。四是生产场地变更需要按照《药品生产监督管理办法》第十六条的规定执行。

十五、补充资料程序进行了哪些优化？

这次修订《办法》，对补充资料的程序和要求进行了细化和优化：一是需要申请人在原申报资料基础上补充新的技术资料，即有新的研究数据需要再次进行审评的，药品审评中心发出补充资料要求时列明全部问题，原则上只能提出一次补充资料要求，申请人应当按要求一次性提交全部补充资料，此种补充资料的时限是八十日。二是新增了对申报资料解释说明的途径，需要申请人仅对原申报资料进行解释说明，不需要补充新的研究数据。此种补充资料的时限是五日，审评计时不停摆。三是药物临床试验申请、药物临床试验期间的补充申请实施默示许可，由于时限仅有六十日，因此在审评期间，不得补充新的技术资料，仅允许对原申报资料进行解释说明。四是存在实质性缺陷无法补正的，不再要求申请人补充资料，基于已有申报资料做出不予批准的决定。五是申请人未能在上述规定时限内补充资料的，该药品注册申请不予批准。

十六、如何实现药品注册时限可预期？

这次修订《办法》，对业界普遍关心的药品注册时限进行了优化：一是明确药品注册管理各环节各部门的职责，做好药品注册受理、审评、核查和检验等各环节的衔接，提高药品注册效率和注册时限的预期性。二是明晰各项具体工作的负责部门，将各项具体工作明确到具体负责的有关单位。三是将原来的审评、核查和检验由“串联”改成“并联”，在审评时限的二百日内，明确审评过程中提出核查检验启动时间点为受理后四十日内，完成时间点为审评时限结束前四十日，保证总时限可控。

十七、如何做到药品注册工作公开透明？

提高审评审批透明度是近年来药品审评审批制度改革的重要任务。这次修订《办法》在总则明确了药品注册管理遵循公开、公平、公正的原则，并在《办法》正文加强药品审评审批过程公开透明、加强社会监督、保护持有人合法权益和保障审评审批公平公正作出清晰的规定：一是国家局依法向社会公布药品注册审批事项清单及法律依据、审批要求和办理时限，向申请人公开药品注册进度，公示药物临床试验结果信息，向社会公开批准上市药品的审评结论和依据以及监督检查发现的违法违规行为，接受社会监督，实现社会共治。二是批准上市药品的说明书应当向社会公开并及时更新。其中，疫苗还应当公开标签内容并及时更新。三是建立收载新批准上市以及通过仿制药质量和疗效一致性评价的化学药品目录集，载明药品名称、活性成分、剂型、规格、是否为参比制剂、持有人等相关信息，及时更新并向社会公开。

十八、对药品注册申请的审评审批结论有争议时有哪些救济途径？

这次修订《办法》，根据前期改革经验，对药品注册申请审评审批结论有争议的救济途径进行了优化：一是为简化程序，提高实效，新修订《办法》不再单设审批结束后的复审程序，而是将复审工作的实质内容前置到审评结束前，对审评结论有异议的，申请人可以在审评阶段提出，将异议问题最早在前端解决。二是审批结束后，申请人仍有异议的，可以采取行政复议和行政诉讼等手段维护权益。

十九、《办法》有哪些相关文件和工作的？

《办法》发布后有多项需要配套开展的工作和发布的文件，同时还要根据工作需要补充增加，与之配套的规范性文件和技术指导原则等正在加快制修订。目前正在重点推进中药、化学药和生物制品的注册分类及申报资料要求、变更分类及申报资料要求、再注册申报资料要求、持有人变更上市许可等配套文件，将按照成熟一个发布一个的原则，陆续发布实施。后续，将进一步丰富技术指导原则体系，提升技术指导原则体系的全面性和系统性，既为审评审批、核查检验提供技术参考，又为支持行业发展、鼓励创新提供引导。